

BOUCHÉ • LAURENT-PUIG

MÉDECINE PERSONNALISÉE EN CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

VERS UN TRAITEMENT À LA CARTE

Sous la direction de :

OLIVIER BOUCHÉ
ET PIERRE LAURENT-PUIG



MÉDECINE PERSONNALISÉE EN CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

 Springer

Médecine personnalisée en cancérologie digestive

Vers un traitement à la carte

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Olivier Bouché
Pierre Laurent-Puig

Médecine personnalisée en cancérologie digestive

Vers un traitement à la carte

 Springer

Olivier Bouché

Service d'hépatogastroentérologie-cancérologie digestive
Chef de l'unité de médecine ambulatoire-cancérologie-hématologie
(UMA-CH)

CHU de Reims

Professeur de l'Université Reims-Champagne Ardennes

Vice-président de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
(FFCD)

Hôpital Robert Debré CHU Reims

51092 Reims Cedex

Pierre Laurent-Puig

Médecin directeur du site intégré de recherche en cancérologie CARPEM
(Cancer Research and Personalized Medicine)

APHP-Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP)-Hôpital Cochin-Hôpital
Necker

Professeur à l'Université Paris Descartes-Paris Sorbonne Cité

Directeur de l'UMR-U775 INSERM (Bases moléculaires de la réponse
aux xénobiotiques), Paris

Hôpital Européen Georges Pompidou

75015 Paris

ISBN : 978-2-8178-0426-2 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2013

Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

DANGER



**LE PHOTOCOPIAGE
TUE LE LIVRE**

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché

Mise en page : Nord Compo Villeneuve d'Ascq

Sommaire

Préface – La cancérologie digestive... un long chemin jusqu'à la médecine personnalisée	ix
P. Rougier	
Introduction – La médecine personnalisée et la cancérologie digestive	xiii
P. Laurent-Puig et O. Bouché	
I – Pour une approche personnalisée du patient	
1. Traitement personnalisé selon l'âge	3
T. Aparicio	
2. Traitement personnalisé selon la fonction rénale.....	17
V. Launay-Vacher, S. Zimmer-Rapuch et J.-B. Rey	
3. Traitement personnalisé selon l'imagerie fonctionnelle	29
N. Lassau	
4. Approche chirurgicale personnalisée selon l'oncogénétique.....	39
P. Mariani et B. Buecher	
II – Chimiothérapie personnalisée	
5. Pharmacogénétique et pharmacogénomie	59
V. Le Morvan et J. Robert	
6. 5-fluorouracile : MSI, pharmacocinétique, DPD, TYMS et MTHFR	75
M. Boisdron-Celle, V. Guérin-Meyer et O. Capitain	
7. Irinotécan : UGT et PXR.....	93
T. Lecomte	
8. Oxaliplatine : ERCC et glutathion S-transférases	105
D. Smith et V. Le Morvan	
9. Gemcitabine : CDA, hENT1 et dCK.....	119
L. Dahan et J.-F. Seitz	

III – Signatures moléculaires

10. Valeur pronostique et prédictive des signatures moléculaires dans les cancers colo-rectaux..... 129
V. Boige, G. Manceau et P. Laurent-Puig

IV – Biothérapies anti-EGFR

11. Indications et prise en charge des effets secondaires des biothérapies anti-EGFR..... 143
J.-B. Bachet
12. Les anti-EGFR personnalisés selon le statut tumoral *KRAS* 159
G. Manceau et P. Laurent-Puig
13. Autres biomarqueurs potentiels des anti-EGFR..... 177
F. Di Fiore et P. Michel
14. Anticorps thérapeutiques et réactions à la perfusion : cas de l'anaphylaxie au cétuximab et facteurs prédictifs 193
Y. Pointreau, C. Fréneaux, T. Bejan-Angoulvant et H. Watier

V – Anticorps anti-angiogéniques de la voie VEGF

15. Indications et gestion des effets secondaires 209
S. Hiret, J. Raimbourg et J. Bennouna
16. Facteurs prédictifs d'efficacité des anticorps anti-angiogéniques de la voie du VEGF 223
D. Malka

VI – Biothérapies anti-HER2

17. Indications et gestion des effets secondaires 243
L. de Mestier, J. Volet et O. Bouché
18. Biomarqueurs prédictifs d'efficacité : immunohistochimie et hybridation *in situ* dans le cancer gastrique..... 259
F. Bibeau et J.P. Metges

VII – Pharmacocinétique des anticorps

19. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux..... 275
N. Azzopardi, D. Ternant et G. Paintaud

VIII – Inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) multicycliques : sunitinib, sorafénib, régorafénib...

20. Biomarqueurs prédictifs d'efficacité 289
C. Neuzillet, M. Bouattour, E. Raymond et S. Faivre

- 21. Optimisation thérapeutique par la gestion des toxicités :
expérience du Centre d'Étude et de Recours sur les Inhibiteurs
de l'Angiogenèse (CERIA).....** 305
R. Coriat, P. Boudou-Rouquette et F. Goldwasser

IX – Inhibiteurs de mTOR

- 22. Traitement des tumeurs neuroendocrines digestives
par les inhibiteurs de mTOR : les prémices d'un traitement
personnalisé** 317
N. Benslama, C. Lombard-Bohas et T. Walter

X – Traitement personnalisé des GIST par les inhibiteurs de récepteurs tyrosine-kinase

- 23. Traitement personnalisé selon les mutations** 333
B. Landi et O. Bouché
- 24. Traitement personnalisé selon la pharmacocinétique** 347
S. Bouchet et M. Molimard

XI – Le futur de la médecine personnalisée

- 25. Futurs biomarqueurs et cibles thérapeutiques :
c-MET, MEK et ALK.....** 363
A. Zaanani et J. Taïeb
- 26. L'anatomopathologie à l'ère de la médecine personnalisée :
du diagnostic à la théranostique.....** 373
J.-F. Emile
- 27. Vectorisation à visée thérapeutique ou diagnostique :
les futurs outils de la médecine personnalisée.....** 385
C. Dubernet
- Post-face – Vers une nouvelle recherche adaptée à une médecine
personnalisée.....** 405
A. de Gramont

Préface

La cancérologie digestive... un long chemin jusqu'à la médecine personnalisée

P. Rougier

Ce livre sur la médecine personnalisée en cancérologie digestive, dirigé par Olivier Bouché et Pierre Laurent-Puig, arrive au bon moment ! De nombreux et brillants collègues, pour la plupart spécialisés en oncologie digestive, y ont contribué et il sera utile, voire indispensable, pour la pratique de tous les médecins concernés par la prise en charge des cancers digestifs : oncologues digestifs, oncologues médicaux, radiothérapeutes, hépato-gastroentérologues, chirurgiens digestifs, pathologistes, onco-généticiens, biologistes...

Il est une réponse à ceux qui, devant les avancées récentes de la cancérologie, s'interrogent sur l'avenir de la cancérologie digestive...

La cancérologie digestive s'est considérablement développée en France et dans le monde depuis 40 ans et a connu depuis 10 ans une véritable « révolution moléculaire » qui nous a fait passer du sacrosaint stade clinique TNM au stade clinico-biologique plus adapté à notre pratique actuelle et futur. Ayant vécu toutes les étapes de cette révolution, je suis heureux et honoré de préfacier ce livre et j'aimerais faire avec vous un retour en arrière pour vous rappeler d'où nous venons...

Dans les années 1970, les cancers digestifs représentaient déjà 25 % de toutes les tumeurs et regroupaient une dizaine de localisations différentes dont des tumeurs rares, mais les hépato-gastroentérologues s'intéressaient alors surtout au développement des « nouvelles techniques » d'endoscopie (les premiers endoscopes souples apparaissaient...) et de radiologie (l'échographie était naissante...), et le traitement des patients relevait de la seule chirurgie, à l'exception des tumeurs rectales pour lesquelles la radiothérapie pré- ou postopératoire commençait à être utilisée. La

P. Rougier ✉

Service d'oncologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP-APHP), 20, rue Leblanc, 75015 Paris ; Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

E-mail : philippe.rougier@egp.aphp.fr

Sous la direction de Olivier Bouché et Pierre Laurent-Puig, *Médecine personnalisée en cancérologie digestive – Vers un traitement à la carte.*

ISBN : 978-2-8178-0426-2, © Springer-Verlag Paris 2013

prescription du 5-fluorouracile (5-FU) (alors administré en bolus...) était considérée comme de l'acharnement thérapeutique par nos maîtres...

Au début des années 1980, le 5-FU découvert en 1957 n'était toujours pas accepté, faute de preuve d'efficacité, comme traitement adjuvant ou palliatif...

Il a fallu attendre les années 1985-1990 pour que son utilisation en perfusion continue et/ou potentialisée par l'acide folinique soit enfin testée dans des essais thérapeutiques de puissance suffisante, et qu'il soit accepté par les chirurgiens, les gastro-entérologues et les oncologues, et proposé aux patients souffrant de cancers digestifs...

Dans les années 1990, à la suite de Charles Moertel (Mayo Clinic ; Rochester, Minnesota, États-Unis), pionnier de cette spécialité, celle-ci a pris son essor après la démonstration de l'efficacité de l'association 5-FU bolus + lévamisole pendant 12 mois, comme traitement adjuvant des cancers du côlon de stade III... et qui fut rapidement remplacé par 6 mois de 5-FU + acide folinique. À cette même époque, il fut démontré que la survie des patients ayant des métastases de cancers coliques, gastriques ou pancréatiques était augmentée, grâce à une chimiothérapie à base de 5-FU et au développement, dans des centres experts, des chimiothérapies locales, intra-artérielles ou intrapéritonéales.

Parallèlement, l'enseignement de la cancérologie digestive, en particulier les cours intensifs de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), et la conduite de nombreux essais thérapeutiques ont largement contribué à son développement. Ce fut le cas en France grâce à la FFCD, au Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), à la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et à la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC ; actuellement UNICANCER) et, en Europe, grâce au groupe gastro-intestinal de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Ces groupes coopérateurs, parfois en collaboration avec l'industrie pharmaceutique, ont permis en 40 ans de faire d'énormes progrès. Ils gardent aujourd'hui un rôle très important mais leur activité de recherche est devenue de plus en plus difficile en raison des contraintes administratives et du problème du financement des essais qui est devenu de plus en plus complexe, malgré la création des PHRC il y a une quinzaine d'années, car ceux-ci ne couvrent que très imparfaitement les domaines à explorer.

Depuis, la cancérologie digestive est devenue une vraie sous-spécialité pour les hépato-gastroentérologues qui ont dû acquérir les bases cliniques et biologiques de l'oncologie tout en ayant une connaissance approfondie des maladies de l'appareil digestif ; ils sont nombreux les hépato-gastroentérologues qui se sont formés à l'oncologie digestive pour prendre en charge les chimiothérapies de leur patients aux côtés des oncologues médicaux et des radiothérapeutes, et faciliter ainsi une prise en charge pluridisciplinaire et de qualité de tous les patients atteints de cancers digestifs, partout en France, à la fois sur les plans diagnostique, thérapeutique et celui du développement de la recherche clinique [1].

Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) de cancérologie digestive mises en place dans les années 1990, en partie sous l'impulsion de la FFCD, et à l'image de ce qui se passait dans les CLCC, sont devenues obligatoires en 2003 à la suite de la publication du premier plan cancer et de sa mesure n°31 : « *Faire bénéficier 100 % des nouveaux patients atteints de cancer d'une concertation pluridisciplinaire autour de leur dossier. Synthétiser le parcours thérapeutique prévisionnel issu de cette concertation sous la forme d'un "programme personnalisé de soins" remis au patient.* »

Elles ont amélioré la prise en charge des patients en s'appuyant sur des recommandations pluridisciplinaires contenues dans le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) régulièrement actualisé et publié depuis 2001 sur le site internet <http://www.tncd.org/>.

Dès 1996, les progrès réalisés en matière de chimiothérapie (développement de l'irinotécan et de l'oxaliplatine...) ont permis d'augmenter modestement mais significativement la survie et la qualité de vie des patients atteints de cancers digestifs au stade métastatique (cancers colorectaux, gastriques, pancréatiques...) ou après leur résection (traitement adjuvant des cancers coliques de stade III) et nous permettaient de publier un premier livre sur la chimiothérapie dans les cancers digestifs [2].

À partir des années 2000, le développement de la cancérologie digestive s'est accéléré avec l'apparition de nouveaux produits de chimiothérapie actifs en cancérologie digestive (5-FU oraux, gemcitabine, docetaxel...) et de nombreuses thérapies ciblées (antiangiogénique comme le bevacizumab, anti-EGFR comme le cétuximab puis le panitumumab, anti-HER2 comme le trastuzumab ; anti-TKI comme l'imatinib et le sunitinib dans les GIST, le sorafénib dans les CHC, le sunitinib et les inhibiteurs de m-TOR dans les tumeurs neuroendocrines digestives...) [3]. Ces produits ont permis de développer de nombreuses combinaisons actives et d'augmenter encore l'espérance de vie des patients, en particulier dans les cancers du côlon métastatiques, au prix d'une toxicité majorée et d'un coût de plus en plus important atteignant pour les combinaisons de chimiothérapie et de thérapies ciblées, dans les cancers colorectaux et gastriques métastatiques, plusieurs milliers d'euros par mois. C'est aussi à partir des années 2000 que les chimiothérapies néo-adjuvantes se sont développées pour rendre résécables des tumeurs ou des métastases, ou pour améliorer les résultats de la chirurgie d'exérèse de certaines tumeurs primitives.

C'est dans ce contexte de progrès thérapeutiques que la nécessité de rationaliser les traitements s'est imposée avec le triple impératif :

- d'utiliser à chaque fois que possible des traitements efficaces à coup sûr ;
- d'éviter au maximum les toxicités génératrices d'inconfort et d'hospitalisation... voire de décès iatrogène ;
- de maîtriser les dépenses de santé dans un contexte économique difficile où il faudra de mieux en mieux justifier les dépenses engagées et interrompre rapidement les traitements inutiles et coûteux.

La réponse à ce triple impératif passe par la simplification et la rationalisation des procédures de développement des nouveaux produits, par la personnalisation croissante des traitements médicaux à l'ère de la « biologie moléculaire embarquée » et du développement des traitements locaux complémentaires, en particulier des chimiothérapies locales, de la radiologie interventionnelle, et de la chirurgie « à la demande »...

Ce livre devrait augmenter nos capacités à prendre en charge nos patients, tant au niveau des soins que de la recherche, quel que soit notre lieu d'exercice...

Je lui souhaite une grande diffusion méritée.

Références

1. Rougier P, Legoux JL, Ricard F *et al.* (2012) Implication des hépato-gastroentérologues en cancérologie digestive ? Enquête de la Fédération des spécialités des maladies de l'appareil digestif (FSMAD) et la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD). *Hépatogastro* 19: 399-412
2. Rougier P, M Ducreux M, JF Seitz JF (1996) *Cancers Digestifs. Place de la chimiothérapie anti-tumorale.* Arnette Blackwell, Paris
3. Rougier P, Laurent-Puig P, Bouché O (2005) *Nouveaux concepts en cancérologie digestive.* Collection Progrès en Hépatogastroentérologie, Doin, Paris

Introduction

La médecine personnalisée et la cancérologie digestive

P. Laurent-Puig et O. Bouché

La médecine personnalisée est un concept qui s'est développée de manière importante ces dernières années ; quasi inexistante avant les années 2000, elle atteindra plus de 1 000 publications au cours de l'année 2012 (fig. 1). Même si, un peu comme Monsieur Jourdain, nous faisons tous de la médecine personnalisée sans le savoir (selon l'âge, la fonction rénale, le souhait du patient...), nous pensons qu'elle représente un Graal difficile à atteindre, et pour certains d'entre vous utopique compliquant simplement la décision médicale. Elle n'en demeure pas moins un outil qui va se développer en particulier en cancérologie. Nous espérons que même si les avancées récentes dans le domaine de la cancérologie digestive sont modestes, elles signent l'irruption de cette nouvelle approche dans ce domaine. Nous avons en peu de temps inséré dans nos pratiques plusieurs marqueurs moléculaires. Les mutations de l'oncogène *KRAS* en sont un exemple frappant. En moins de trois ans, nous avons vu notre capacité à intégrer cet outil dans notre pratique journalière de prise en charge des patients atteints par un cancer colorectal métastatique. Le nombre de tests réalisés est passé de quelques centaines à plus de 15 000 en moins de trois ans grâce au soutien de l'Institut National du Cancer. Le résultat de ce test influence le schéma thérapeutique des malades. Cet exemple représente un paradigme de la médecine personnalisée en cancérologie di-

P. Laurent-Puig ✉ et **O. Bouché****

*CARPEM (Cancer Research and Personalized Medicine) (APHP-Hôpital Européen Georges Pompidou [HEGP]-Hôpital Cochin-Hôpital Necker), HEGP 20, rue Leblanc, 75015 Paris ; Université Paris Descartes-Paris Sorbonne Cité et Directeur de l'UMR-U775 INSERM (Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques), Paris

E-mail : pierre.laurent-puig@biomedicale.univ-paris5.fr

**Service d'hépatogastroentérologie-cancérologie digestive, chef de l'unité de médecine ambulatoire-cancérologie-hématologie (UMA-CH), Hôpital Robert Debré, CHU de Reims, avenue Général-Koenig, 51092 Reims Cedex ; Université Reims-Champagne Ardennes et vice-président de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

E-mail: obouche@chu-reims.fr

Sous la direction de Olivier Bouché et Pierre Laurent-Puig, *Médecine personnalisée en cancérologie digestive – Vers un traitement à la carte.*

ISBN : 978-2-8178-0426-2, © Springer-Verlag Paris 2013

gestive ; d'autres exemples vont suivre : amplification du gène *MET* pour le cancer de l'estomac et le carcinome hépatocellulaire, translocation impliquant le gène *ALK* dans le cancer du côlon, type et localisation sur les exons des mutations *KIT* ou *PDGFR* dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)... Il est intéressant de constater que presque la moitié des nouveaux traitements approuvés en cancérologie aux États-Unis entre 2002 et 2008 avaient un biomarqueur « compagnon » au moment de leur autorisation de mise sur le marché, pour prédéfinir les malades répondeurs au traitement.

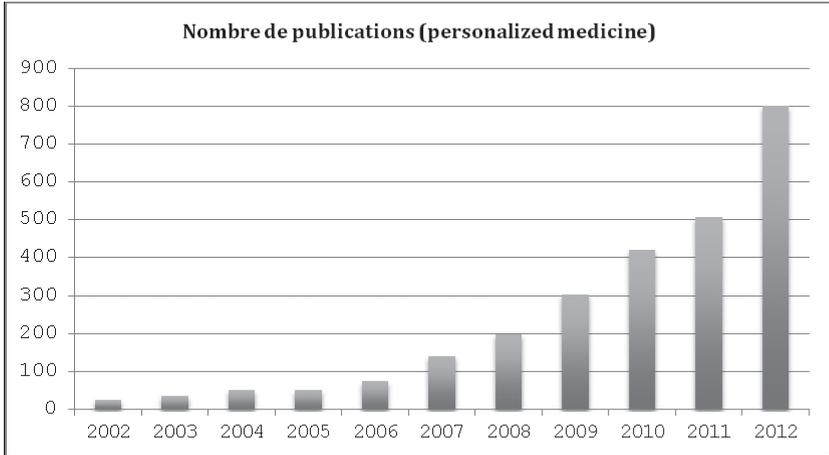


Fig. 1 – Évolution du nombre de publications sur la thématique de la médecine personnalisée depuis 2002.

Dans le cadre de cette nouvelle médecine, une nouvelle spécialité a même été fondée : « la théranostique ». Cette discipline, centrée sur les biomarqueurs « compagnon », a pour but d'associer à chaque traitement un test diagnostique, pour choisir la thérapie la mieux adaptée pour chaque patient. Nous aborderons la médecine personnalisée sous différents aspects : prédiction de l'efficacité et de la toxicité des traitements, adaptation thérapeutique, détermination du pronostic de la maladie, caractérisation de marqueurs spécifiques d'évolution de la maladie et nous irons jusqu'à la vectorisation thérapeutique ou diagnostique dont l'un des outils est la nanotechnologie et l'une des applications est la thérapie génique.

La médecine personnalisée regroupe plusieurs concepts qui font que chaque malade et chaque tumeur sont différents les uns des autres, et que le traitement doit être adapté aux uns et aux autres afin d'être le plus actif et le moins toxique possible. Ces différents concepts font appel à différentes notions :

- la pharmacogénétique définie par l'influence des variations de séquence en ADN constitutionnel sur la réponse aux médicaments ; ces variations concernent principalement les enzymes du métabolisme, du transport et de la cible des médicaments ;

- la pharmacogénomique définie par la recherche des variations caractéristiques de l'ADN et de l'ARN dans les tumeurs, en relation avec la réponse aux thérapies ciblées, par l'étude des altérations génétiques des cellules tumorales afin de définir des marqueurs prédictifs, pronostiques et de suivi de la maladie en relation avec la réponse aux médicaments.

C'est l'ensemble des variations de l'hôte et de la tumeur qui explique une grande part de la variabilité de la réponse thérapeutique. Les progrès récents de la génomique tumorale permettent une intégration de l'ensemble de ces outils au travers du séquençage haut débit des tumeurs. Par ailleurs, ces progrès vont permettre de développer le suivi personnalisé des patients atteints de cancers. En effet, la caractérisation systématique des altérations génétiques des tumeurs autorise la définition de marqueurs spécifiques de l'ADN contenu dans les cellules tumorales. Cet ADN tumoral pourra alors être cherché dans les effluents biologiques et servir de marqueur de la présence d'une maladie tumorale résiduelle ; il pourrait aussi servir à apprécier la réponse thérapeutique, par la cinétique de sa décroissance, plus rapidement que les examens morphologiques actuels.

Toutes ces avancées ont pour finalité l'optimisation thérapeutique. Nous ne sommes qu'au début de l'ère de la théranostique. Nous allons devoir concevoir des outils d'aide à la décision intégrant différents biomarqueurs dans des modèles multivariés. La probabilité de réponse, d'accident toxique, d'efficacité et de survie d'un patient pourra ainsi être estimée en intégrant différents paramètres biologiques. Ces outils sont rendus d'autant plus nécessaires à la prise en charge des malades qu'à court terme nous allons disposer de plusieurs médicaments efficaces qui poseront la question du choix du bon traitement pour le bon patient. Ces questions de choix seront posées non seulement pour des raisons médicales, mais aussi en raison de contraintes économiques fortes qui n'en doutons pas seront des motivations fortes au développement de ces outils. Il vaut mieux un choix raisonné ouvrant la possibilité de l'innovation thérapeutique pour tous, qu'un choix uniquement dicté par les capacités économiques des malades atteints de cancer.

MÉDECINE PERSONNALISÉE EN CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

VERS UN TRAITEMENT À LA CARTE

Sous la direction de :

OLIVIER BOUCHÉ
ET PIERRE LAURENT-PUIG

Proposer le bon traitement au bon patient au bon moment, tel est le nouvel enjeu en cancérologie digestive. Une trentaine d'auteurs de renom se sont associés pour proposer un ouvrage présentant la médecine personnalisée dans ces types de cancer, selon l'âge, la fonction rénale ou l'imagerie fonctionnelle mais aussi selon la pharmacocinétique, la pharmacogénétique, la pharmacogénomique et les signatures moléculaires. Les nouvelles biothérapies personnalisées et leurs éventuels biomarqueurs prédictifs y sont détaillés : les thérapies anti-EGFR, les anticorps anti-angiogéniques anti-VEGF, les traitements anti-HER2 et les TKI multicyclables.

L'ouvrage fait également le point sur les traitements personnalisés des tumeurs neuro-endocrines par anti-mTOR et des GIST par TKI, sans oublier l'évolution de l'anatomopathologie, qui intègre le diagnostic mais aussi la théranostique. Enfin, les futures cibles thérapeutiques et biomarqueurs ainsi que les outils du futur de la médecine personnalisée tels que la vectorisation à visée thérapeutique ou diagnostique y sont abordés.

Olivier Bouché est Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, vice-président de la FFCD et du réseau de Cancérologie régionale ONCOCHA. Il est responsable de l'Unité de Médecine Ambulatoire-Cancérologie-Hématologie (UMA-CH) et exerce dans le service de Gastroentérologie et de Cancérologie Digestive au CHU de Reims.

Pierre Laurent-Puig est Professeur des Universités-Praticien Hospitalier à l'hôpital européen Georges Pompidou. Il est également directeur du site intégré de recherche en cancérologie CARPEM (Cancer Research and Personalized Medicine) et de l'UMR-U775 INSERM (Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques) à Paris.

29 € T.T.C.

ISBN : 978-2-8178-0426-2



9 782817 804262

› springer.com